

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1904-1905. — N° 66

EMPLOI
DE LA CRYOGÉNINE

CONTRE LE
RHUMATISME TUBERCULEUX

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 19 décembre 1904

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert CHATAIN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Lille, le 27 novembre 1881.



LYON, IMPRIMERIE R. SCHNEIDER

Quai de l'Hôpital, 9

1904

EMPLOI
DE LA CRYOGÉNINE
CONTRE LE
RHUMATISME TUBERCULEUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1904-1905. — N° 66

EMPLOI
DE LA CRYOGÉNINE

CONTRE LE
RHUMATISME TUBERCULEUX

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 19 décembre 1904

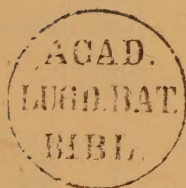
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert CHATAIN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Lille, le 27 novembre 1881.



LYON, IMPRIMERIE R. SCHNEIDER

Quai de l'Hôpital, 9

—
1904

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET DOYEN.
HUGOUNENQ. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVÉAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	}	BARD.
Clinique ophtalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	}	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants	}	X...
Physique médicale.		AUGAGNEUR.
Chimie médicale et pharmaceutique	}	PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.		WEILL.
Matière médicale et Botanique.	}	MONOYER.
Parasitologie		HUGOUNENQ.
Anatomie	}	CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.		BEAUVISAGE.
Physiologie	}	LORTET.
Pathologie interne.		TESTUT.
Pathologie externe.	}	RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		MORAT.
Anatomie pathologique	}	TEISSIER.
Médecine opératoire.		X...
Médecine expérimentale et comparée.	}	MAYET.
Médecine légale.		TRIPIER.
Hygiène.	}	POLLOSSON (M.).
Thérapeutique.		ARLOING.
Pharmacologie.	}	LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		SOULIER.
		FLORENCE.

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire. M. DOYON.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes.	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires.	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale	BERARD, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique	DEVIC, —
Hygiène administrative	ROUX, —
Thérapeutique générale	COLLET, —
Accouchements	COMMANDEUR, —
Matière médicale	MOREAU, —
Embryologie	REGAUD, —
Anatomie topographique.	ANCEL, —

AGRÉGÉS

MM. BARRAL.	MM. BORDIER.	MM. REGAUD.	MM. GAYET.
PIC.	COURMONT (P.)	CAUSSE.	MOREL.
PAVIOT.	CHATIN.	ANCEL.	NEVEU-LEMAIRE.
NOVE-JOS-ERAND.	VILLARD.	CHARVET.	NICOLAS.
BERARD.	TIXIER.	COMMANDEUR.	PATEL.
SAMBUC.			PLAUCHU, Ch...

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PONCET, Président; SAMBUC, Assesseur;

MM. BÉRARD et VILLARD, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE, le Docteur CHATAIN

MÉDECIN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE EN RETRAITE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Mon meilleur maître.

A MA MÈRE

Je leur dédie cette thèse,
en témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MES SŒURS

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur PONCET

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

INTRODUCTION ET PLAN

Le rhumatisme tuberculeux, dans sa double forme articulaire et abarticulaire, rentre depuis les recherches de M. le professeur Poncet et de ses élèves — recherches qui remontent déjà à l'année 1897 — dans la grande classe des pseudo-rhumatismes, ou rhumatismes infectieux.

Dès le début, M. le professeur Poncet avait été frappé de l'inefficacité du traitement par le salicylate de soude et l'antipyrine dans cette catégorie de lésions que l'on attribuait jusqu'alors, la plupart du temps, au rhumatisme franc. Cette absence d'action de ces deux médicaments qui agissent au contraire, comme on le sait, d'une façon parfois merveilleuse dans le rhumatisme ordinaire et surtout dans ses formes aiguës, subaiguës, lui avait paru être précisément un argument en faveur de la tuberculose comme cause infectieuse des manifestations articulaires et autres qu'il observait chez les tuberculeux. Dans leur monographie sur le rhumatisme tuberculeux (1), MM. Poncet et Mailland avaient insisté sur ce défaut d'action en pareil cas du salicylate de

(1) Rhumatisme tuberculeux, par MM. Poncet et Mailland. Monographie parue le 1^{er} août 1903 dans l'*Œuvre médico-chirurgicale* du docteur Critzman.

soude, de l'antipyrine, etc.; et ils y avaient nettement indiqué les heureux effets de la cryogénine. En effet, chez différents malades atteints de rhumatisme tuberculeux articulaire et extra-articulaire, ce médicament avait agi sur l'élément douleur; en même temps aussi que, dans certains cas, il agissait sur l'évolution de la maladie.

Mis au courant des bons effets de la cryogénine contre la fièvre des tuberculeux, le professeur Poncet avait pensé *a priori* qu'elle pouvait agir sur les accidents articulaires et autres de la tuberculose, et principalement contre l'élément douleur. Il avait surtout en vue des manifestations bacillaires d'allure rhumatismale qui doivent être considérées le plus souvent comme des tuberculoses atténuées, moins virulentes, moins graves, que les formes classiques avec leur édification pathologique bien connue.

Il appartenait à la clinique de nous renseigner sur la valeur analgésique de la cryogénine chez les tuberculeux rhumatisants; et aussi sur son action thérapeutique contre les lésions elles-mêmes.

C'est là un sujet des plus intéressants, qui demande de nombreuses observations recueillies avec soin, et un contrôle méthodique. Il nous a paru qu'avec les éléments dont nous pouvions disposer, il nous était possible d'appeler l'attention sur l'emploi et l'efficacité de la cryogénine dans certaines variétés de tuberculoses, qui appartiennent plus volontiers, comme l'indique le titre de notre thèse, aux variétés qui constituent le rhumatisme tuberculeux.

Nous aurons donc plus particulièrement à étudier

l'action de la cryogénine: 1° contre l'élément douleur; 2° contre les lésions elles-mêmes. La constatation de l'action analgésique qui est d'un ordre essentiellement subjectif, se fait par un interrogatoire un peu serré des malades; elle est plus aisément appréciable que les autres phénomènes cliniques dont l'interprétation est plus souvent sujette à caution. Cette recherche était utile, non seulement dans les formes uniquement douloureuses telles que les névralgies, mais aussi dans les formes aiguës, subaiguës du rhumatisme articulaire par exemple, où la répression des phénomènes fluxionnaires marche de pair avec celle de la douleur, et paraît bien devoir être rattachée à la même cause.

Nous voulons ajouter aussi, pour être complet, que nous avons vu employer la cryogénine dans des formes de tuberculose osseuse et articulaire, fongueuses, suppurantes, etc., qui n'avaient rien du rhumatisme tuberculeux. Nous tiendrons compte de l'effet en pareille occurrence de la cryogénine, qui était donnée alors surtout comme analgésique.

Le *plan* de notre thèse se trouve ainsi naturellement établi.

Dans un premier chapitre, nous dirons quelques mots de la tuberculose inflammatoire mise au jour par M. le professeur Poncet, et dont le rhumatisme tuberculeux n'est qu'une modalité.

Dans un deuxième chapitre, nous étudierons la cryogénine envisagée dans ses propriétés physiques et chimiques, et dans son mode d'action thérapeutique.

Dans un troisième chapitre, nous passerons rapidement en revue la symptomatologie du rhumatisme tuberculeux articulaire et extra-articulaire, des tuberculoses particulièrement douloureuses : névralgies, myalgies, etc., que nous rencontrerons dans nos observations. Nous publions celles-ci dans un quatrième chapitre, en les catégorisant autant que possible suivant la nature des lésions, etc.; et nous les examinerons dans un cinquième chapitre.

Tel est le plan général que nous suivrons, nous permettant de formuler les conclusions qui seront — nous l'espérons — confirmées dans l'avenir par d'autres faits semblables plus nombreux, étudiés aux points de vue auxquels nous nous sommes placé.

Mais avant d'entrer dans notre sujet, nous tenons à adresser tous nos remerciements à M. le professeur Poncet qui nous a donné l'idée de ce travail, et qui nous fait aujourd'hui l'honneur de présider notre thèse.

Nos remerciements iront également à tous ceux qui nous ont donné des indications ou des documents, et principalement à MM. les professeurs agrégés Bérard (de Lyon) et Carrière (de Lille): nous sommes heureux de leur exprimer ici toute notre gratitude.

CHAPITRE PREMIER

Considérations générales sur les différentes formes de tuberculose, et particulièrement sur le rhumatisme tuberculeux.

Nous avons dit dans notre introduction qu'un certain nombre de nos observations se rapportaient au rhumatisme tuberculeux, les autres ayant trait à des tuberculoses spécifiques. Il y a là une distinction qui est entrée dans la science depuis une dizaine d'années, et dont nous voulons d'abord dire quelques mots.

La tuberculose fut longtemps considérée comme une unité morbide ; son domaine était limité par de rigoureuses idées anatomo-pathologiques : on ne reconnaissait comme tributaires de cette affection que des lésions spécifiques des tissus : granulations miliaires, fongosités, noyaux caséux, abcès froids, grains riziformes, lipomes arborescents.

Ces idées trop étroites sont maintenant abandonnées ; et actuellement, comme l'a dit M. le professeur Poncet, « la bacillose ne forme plus une unité, mais une trinité pathologique ». En effet, à côté de l'ancienne tuberculose spécifique, se trouvent deux autres formes : l'une, qui ne nous intéresse pas ici, est la tuberculose septicémique, sans lésions ; c'est la typho-

bacillose de Landouzy, la fièvre infectieuse tuberculeuse aiguë de Jeanne, la bacillémie de Debove; la seconde est la tuberculose inflammatoire ou rhumatismale dont la conception revient à M. le professeur Poncet, et dont nous allons dire quelques mots.

Cette bacillose inflammatoire se traduit par des lésions qui n'ont rien de tuberculeux au sens anatomo-pathologique du mot; elle engendre des phénomènes semblables à ceux de toutes les infections et intoxications, et cela probablement par l'intermédiaire de toxines atténuées. Il ne faut d'ailleurs pas confondre cette variété qui constitue ses lésions d'emblée, avec la tuberculose fibreuse, qui n'est que « l'évolution scléreuse d'un foyer tuberculeux nécrosique. »

La description des différents accidents du rhumatisme tuberculeux peut être calquée sur celle du rhumatisme franc; il faut d'abord distinguer les rhumatismes tuberculeux articulaire et abarticulaire.

LE RHUMATISME TUBERCULEUX ARTICULAIRE se présente sous trois formes différentes: 1° les *arthralgies*, auxquelles on peut rattacher les myalgies et les ostéalgies; 2° les *arthrites rhumatismales tuberculeuses aiguës* ou *subaiguës*; 3° les *rhumatismes tuberculeux chroniques*, qui comprennent: la polyarthrite déformante chronique, la synovite chronique, l'arthrite plastique ankylosante, l'arthrite sèche.

LE RHUMATISME TUBERCULEUX ABARTICULAIRE comprend les principales variétés suivantes:

- 1° Le *rhumatisme cardiaque tuberculeux*;
- 2° Les *méningopathies tuberculeuses*;

3° Les *dermatoses tuberculeuses* ;

4° Les *manifestations oculaires tuberculeuses* ;

5° Les *troubles nerveux périphériques*, que l'on peut subdiviser en deux classes : *a)* les arthralgies, et une foule de douleurs mal localisées ; *b)* les névralgies et les névrites.

CHAPITRE II

La cryogénine.

La cryogénine est un composé chimique de la classe des semicarbazides, qui a été récemment découvert par MM. Lumière et Chevrottier, et a rapidement acquis une place importante en thérapeutique.

Nous passerons successivement en revue : les propriétés physiques et chimiques de ce corps, son action physiologique, ses indications et contre-indications, et enfin l'idée que l'on se faisait jusqu'à ce jour de son action sur le système nerveux.

1° SA PRÉPARATION, SES PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Nous n'insisterons guère sur la *préparation* de la cryogénine, qui est assez complexe, et que l'on trouvera dans les ouvrages spéciaux ; nous dirons seulement qu'elle comporte trois phases : 1° la réaction du nitrite de sodium et de l'acide chlorhydrique sur l'amidobenzamide donne la diazoamidobenzamide ; 2° celle-ci, réduite par le chlorure stanneux, donne la benzamide hydrazine ; 3° l'action du cyanate de potassium sur le chlorhydrate de benzamide hydrazine donne la métabenzamido semi-carbazide, ou cryogénine.

Propriétés physiques et chimiques. — C'est un corps cristallin, blanc, en paillettes fines, fondant à 210°. Insoluble dans l'éther, le chloroforme, l'acétone et la benzine. Soluble dans l'eau à 20° dans la proportion de 2 pour 100, dans l'alcool en fortes proportions, dans la glycérine à 5 pour 100. Elle donne, avec le sulfate de cuivre, une coloration rouge, et réduit à froid le chlorure d'or et la liqueur de Fehling. Elle donne, avec le perchlorure de fer, une coloration brune ; avec le permanganate de potasse, un précipité de bioxyde de manganèse ; et avec le bichromate de potasse un précipité brun. Elle libère l'iode des solutions d'iodates alcalins ; est inodore, a une saveur légèrement amère, mais non désagréable.

2° ACTION PHYSIOLOGIQUE

a) *Absorption et élimination ; toxicité.* — L'absorption se fait rapidement par la muqueuse gastrique. Les études de Couraud ont montré que la cryogénine n'est pas transformée dans l'organisme ; elle est éliminée en nature par l'urine dans laquelle on peut l'isoler et la faire cristalliser. Quant à la durée de cette élimination, elle est variable suivant le mode d'administration. Avec une dose unique, la cryogénine s'élimine très vite : elle apparaît dans l'urine une heure après l'ingestion, quelquefois moins, et a complètement disparu en général au bout de trente heures ; elle peut être prolongée jusqu'à la quatre-vingt-dix-huitième heure quand la perméabilité rénale est diminuée. Avec des doses répétées, l'élimination est beaucoup

plus lente, et peut se prolonger, chez l'individu sain, jusqu'à la quatre-vingt-dix-huitième heure après l'administration de la dernière dose. La lenteur relative de l'élimination après l'administration répétée de la cryogénine nous conduit à examiner les questions de l'accoutumance, de l'accumulation et de la tolérance. En général, l'usage même prolongé de la cryogénine ne produit pas l'*accoutumance* : Couraud en rapporte, il est vrai, quelques observations, mais le professeur Carrière n'a vu s'établir ce phénomène que chez quelques tuberculeux qui avaient employé ce médicament pendant plusieurs mois.

L'*accumulation* existe dans une certaine mesure comme le prouvent les faits suivants : 1° Si on donne des doses très faibles, l'effet recherché ne se produit qu'au bout de quatre ou cinq jours ; 2° avec la méthode des doses répétées, l'élimination est prolongée jusqu'à la 98^e heure après l'ingestion de la dernière dose.

Tous les auteurs s'accordent à dire que les faits d'*intolérance* constituent des exceptions. Tout en reconnaissant que ce médicament, pris aux doses ordinaires, n'est pas dangereux, nous ne pouvons pas dire qu'il n'offre aucun ennui ; ajoutons d'ailleurs que ses avantages surpassent ses inconvénients. On n'a jamais constaté de nausées, de vomissements ni de douleurs épigastriques, ni de frissons. On a signalé deux cas de collapsus chez des tuberculeux très avancés, à l'égard desquels on n'avait peut-être pas agi avec assez de prudence.

Il y a une augmentation assez forte de la sécrétion sudorale, qui s'atténue d'ailleurs avec l'usage du

médicament. Plusieurs malades ont éprouvé une sensation d'ivresse; on connaît deux cas d'érythèmes cutanés, et un cas de troubles visuels.

La *toxicité* de la cryogénine est très faible : MM. Lumière et Chevrotier ont constaté qu'un lapin de 2 kil. 429 qui avait reçu 2 gr. 47 de cryogénine par kilogramme de poids vif, résista et survécut; les cobayes ont résisté à des doses intra-veineuses de 0.50 centigr. par kilogramme de poids vif. Gélibert et Carrière ont refait ces expériences et obtenu les mêmes résultats, montrant que ce corps est fort peu toxique pour les animaux chez qui on a expérimenté.

b) L'*action antiseptique* est faible ou presque nulle. Il faut atteindre la dose de deux pour cent pour empêcher la putréfaction du sang. Et l'on n'entrave complètement les cultures du bacterium coli commune, du bacille d'Eberth, du staphylocoque qu'avec des solutions à 1 0/0.

c) *Action sur les différentes fonctions de l'organisme.* — *Digestion.* — La cryogénine ne trouble pas les digestions artificielles *in vitro*. Elle ne modifie pas la sécrétion gastrique, même par un usage prolongé de doses de 0.30 à 0.50 centigr. par jour; elle n'exerce aucune influence sur le fonctionnement de l'estomac. Un gramme est toujours fort bien supporté par l'homme, sans nausées, vomissements, ni douleurs épigastriques; sans diarrhée, constipation, ni météorisme. D'ailleurs, après l'administration de fortes doses de cryogénine chez des lapins, le professeur Carrière n'a pu constater aucune altération histologique de l'intestin ni de l'estomac.

Respiration. — L'injection d'une dose de cryogénine de 1 gramme par kilogramme, en solution à 20/0, dans la veine jugulaire d'un chien donne un très léger ralentissement de la respiration. Chez l'homme sain, Carrière n'a trouvé aucune modification du rythme, ni de l'amplitude, ni des caractères graphiques des mouvements respiratoires.

Circulation. — Lumière et Chevrottier, chez l'animal, n'ont trouvé aucune modification dans l'intensité des battements cardiaques, dans leur rythme, ni dans la pression sanguine. Carrière a vu qu'elle n'exerce aucune action sur le caractère, le rythme, l'amplitude des pulsations radiales chez l'individu sain. Exceptionnellement on note un ralentissement du pouls, de courte durée, après administration de fortes doses. Chez les sujets sains qui ont pris plusieurs jours de suite de la cryogénine, on ne note pas cet abaissement du nombre des pulsations.

Sang. — Chez l'animal, on constate une augmentation peu considérable des polynucléaires et des éosinophiles. Chez l'homme, Carrière a trouvé que ce n'est qu'à la suite de doses fortes et prolongées que l'on constate une diminution appréciable du nombre des hématies et de leur teneur en hémoglobine. Dans les mêmes conditions, il y a une légère augmentation du nombre des leucocytes : augmentation des lymphocytes et des éosinophiles avec diminution des polynucléaires.

Nutrition. — L'administration même prolongée

de cryogénine aux animaux, aux doses de 0.25 à 0.60 centigr. par kilogramme, n'altère pas leur nutrition et n'amène pas chez eux d'amaigrissement.

Urines. — La cryogénine ne modifie en rien l'excrétion urinaire chez l'animal. Chez l'homme sain, Carrière a observé que le volume des urines émises en vingt-quatre heures n'est pas modifié d'une manière appréciable et constante; leur coloration est changée dès le premier jour : les urines sont fortement colorées en jaune et laissent sur la chemise une tache analogue à celle des urines ictériques.

Le taux de l'urée augmente notablement.

Le taux de l'acide urique est d'abord augmenté très notablement pendant les huit premiers jours; puis il reste stationnaire jusqu'au quinzième jour pour se rapprocher ensuite de la normale.

Les chlorures diminuent jusqu'au huitième jour pour se rapprocher ensuite de la normale. Les phosphates diminuent sensiblement.

Jamais on n'a constaté d'albuminurie, de peptonurie, de propeptonurie, d'indicanurie, d'acétonurie dues à l'usage de la cryogénine.

Nous avons d'ailleurs vu en étudiant l'élimination, que la cryogénine est éliminée par l'urine où on la retrouve par des réactifs appropriés : on se sert d'ordinaire de sulfate de cuivre qui donne aux urines cryogéninées une coloration rouge.

Température. — Chez l'homme sain, la cryogénine est sans action sur la température. On note cependant un abaissement peu considérable de 0°5 chez

les sujets qui en ont pris pendant plusieurs jours consécutifs, mais il n'en est pas de même chez le fébricitant.

Déjà, chez le cobaye tuberculeux fébricitant, Lumière avait constaté un abaissement progressif de la température : à partir de la dose de 0.005 milligr. par kilogramme, la température fut de 1° à 1°5 inférieure à ce qu'elle aurait été sans l'administration de cryogénine. Aussi son emploi comme antipyrétique s'est-il vite généralisé. L'abaissement thermique débute de 1 à 4 heures après l'absorption du médicament, et se maintient pendant 30 à 48 heures.

3° INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Nous ne citerons qu'à titre de mémoire les cas où l'on emploie la cryogénine : c'est avant tout la fièvre des tuberculeux à la première et à la seconde période ; puis, la fièvre typhoïde, l'embarras gastrique fébrile, les entérites aiguës pyrétiques, les pleurésies séro-fibrineuses, la grippe, le paludisme, la fièvre hystérique et chlorotique.

Il n'y a pas de *contre-indications* absolues ; cependant, on fera bien d'agir avec prudence chez les cavitaires avancés et présentant de grandes oscillations thermiques : Audibert et Combes ont en effet observé des accidents de collapsus chez deux malades de cette catégorie. On sera quelquefois obligé de suspendre l'emploi de la cryogénine chez certains sujets auxquels elle donne une sensation d'ivresse.

4° ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX

L'action de la cryogénine sur le système nerveux a été niée dès le début par les chimistes qui l'ont découverte et expérimentée. Lumière et Chevrotier disaient en effet dans leur communication à l'Académie des sciences en juillet 1902 : « Elle ne possède aucune propriété anodyne, analgésique ou hypnotique, bien qu'elle se range dans la catégorie des antithermiques nervins. » Cette opinion a été adoptée par Dumarest, Boy-Teissier et Bruneau, Combemale, Rousseau et Martinet.

M. le professeur Carrière est d'un avis tout différent : il a trouvé que les propriétés analgésiques de la cryogénine étaient assez prononcées pour la faire classer dans la catégorie des antithermiques nervins sans avoir besoin de faire les réserves de M. Lumière. Dès la fin de l'année 1902, M. le professeur Poncet remarqua l'action de la cryogénine contre les douleurs de la tuberculose et contre le rhumatisme tuberculeux articulaire en particulier ; il a exposé ses idées à ce sujet dans plusieurs communications à la Société nationale de médecine de Lyon. Les observations que nous avons pu recueillir viennent, comme on le verra, corroborer cette idée.

CHAPITRE III

Symptomatologie des accidents tuberculeux justiciables de la cryogénine.

Comme nous l'avons dit dans notre introduction en traçant à grands traits les limites de notre travail, nous avons à envisager l'action de la cryogénine contre les douleurs et contre l'évolution même de certaines lésions.

Nous nous proposons dans ce chapitre de décrire rapidement ces douleurs et ces lésions ; et pour cela, nous examinerons successivement la tuberculose spécifique et la tuberculose rhumatismale.

1° Tuberculose spécifique.

Les douleurs des affections osseuses et articulaires de la tuberculose sont excessivement variables. La douleur est quelquefois le premier symptôme de l'ostéite bacillaire : plus marquée la nuit que le jour, elle est accrue par la marche, les mouvements et surtout par la pression. Son intensité est assez variable ; souvent peu prononcée à cette période du début, elle peut manquer complètement, et l'invasion de l'articulation est souvent le premier signe qui appelle l'attention.

La douleur qui se produit au siège d'une ostéoarthrite tuberculeuse est très variable. Au début, elle n'est perçue que sous l'influence de la marche, des mouvements et de la pression ; à cette période, on observe même plutôt des phénomènes d'arthralgie à distance : par exemple, la gonalgie dans la coxotuberculose. A la période d'état, ces douleurs à distance diminuent, mais celles qui siègent au niveau de la tumeur blanche augmentent d'intensité, surtout dans les cas où la maladie procède par poussées aiguës. Ces souffrances diminuent quand l'articulation se guérit par ankylose ; elles s'aggravent au contraire quand il se forme un abcès intra-articulaire.

2° Tuberculose rhumatismale.

A) Dans la classe du RHUMATISME TUBERCULEUX ARTICULAIRE, nous trouvons les arthralgies et les arthrites.

a) Les *arthralgies* comprennent les arthralgies proprement dites, les ostéalgies et les myalgies. Il ne s'agit d'ailleurs pas ici des hyperesthésies articulaire, osseuse et musculaire que l'on trouve si fréquemment chez les tuberculeux par une exploration systématique de ces organes, mais seulement des douleurs qui se produisent spontanément.

La *myalgie* est un phénomène relativement rare. Il arrive cependant quelquefois que les malades accusent un fonctionnement douloureux des muscles ; ces douleurs sont plutôt sourdes et imprécises qu'aiguës et violentes.

L'*ostéalgie* est beaucoup plus fréquente et plus importante. Elle est constituée par des douleurs qui se produisent spontanément dans les os et qui sont souvent confondues chez les enfants avec des douleurs de croissance. Elles se produisent principalement le soir et la nuit, surtout lorsque le sujet a été exposé à des fatigues physiques. Leur siège d'élection est l'extrémité inférieure du fémur ; on les trouve ensuite dans les tibias et les clavicules, et plus rarement dans les membres supérieurs.

L'*arthralgie proprement dite* est constituée par des douleurs sourdes survenant spontanément dans les jointures ; elles peuvent se montrer dans les grandes articulations comme dans les petites. Le mouvement et la fatigue les exagèrent, tandis que le repos les atténue.

On trouve de l'arthralgie chez 11 pour 100 des tuberculeux d'après Trébeneau, 16 pour 100 d'après Merson.

b) Une toxine plus active, agissant sur un terrain plus prédisposé donnera des *arthrites rhumatismales tuberculeuses*. Dans ces arthrites, qu'elles soient primitives ou secondaires, on constate des phénomènes douloureux très intenses qui constituent même le premier symptôme de l'affection. Ces douleurs siègent au niveau même de l'interligne articulaire, contrairement à ce qui se passe dans le rhumatisme articulaire aigu franc où ce sont les tissus périarticulaires qui sont douloureux. « Cette douleur, dit Egmann, est le point capital sur lequel la plupart des malades appellent la sollicitude du médecin. Elle s'établit lentement

avec un crescendo continu pendant quelques jours ; ou bien éclate intolérable d'emblée. Son intensité ne semble pas commandée par le degré de fluxion des jointures, mais est plutôt variable avec l'excitabilité de chaque malade. Les tortures ainsi ressenties présentent assez communément une rémission diurne, et atteignent pendant la nuit leur paroxysme ; elles empêchent parfois tout repos. Elles sont réveillées par toute tentative de mouvement volontaire ou provoqué, par le poids des couvertures, par le moindre ébranlement. »

Les douleurs ne sont d'ailleurs pas le seul symptôme ; il y a tout un cortège de phénomènes fluxionnaires. L'articulation est déformée jusqu'à un certain point par la tuméfaction : la peau et les tissus péri-articulaires sont le siège d'un œdème inflammatoire ; l'épanchement articulaire est constant, mais est généralement modéré. Les gaines tendineuses avoisinantes sont également distendues par un épanchement.

On trouve ce rhumatisme articulaire aigu tuberculeux chez 6 pour 100 des bacillaires, d'après Trébe-neau.

c) Le *rhumatisme tuberculeux chronique* ne présente pas la même intensité de douleurs que le précédent. Il est d'ailleurs plus rare, puisqu'on ne le voit guère qu'une fois sur cent tuberculeux, dans les milieux hospitaliers du moins.

La *synovite chronique* est le plus souvent indolore ; son évolution est quelquefois précédée par un état rhumatoïde, plutôt que par des douleurs proprement dites.

La *polyarthrite chronique déformante tuberculeuse* présente des douleurs variables avec la période que l'on considère. Au début, elles peuvent revêtir deux types différents : tantôt elles affectent la forme de crises rappelant celles du rhumatisme aigu, tantôt elles sont sourdes et continues.

Plus tard, pendant l'évolution de la maladie, on trouve des crises douloureuses plus ou moins aiguës, survenant par intermittences.

L'*arthrite ankylosante tuberculeuse* est accompagnée dans son évolution par des douleurs qui ne disparaissent que lorsque l'ankylose est complète. Ce sont des douleurs spontanées, qui présentent des paroxysmes en relation avec les conditions atmosphériques, et s'irradient parfois suivant le trajet des nerfs ; la pression les exagère.

B) RHUMATISME TUBERCULEUX ABARTICULAIRE

Les *cardiopathies tuberculeuses* peuvent s'accompagner de douleurs comme cela se voit dans la péri-cardite. Les *méninges* réagissent d'une façon plus ou moins intense suivant la virulence des toxines : on trouve toute une gamme de manifestations, depuis la méningite aiguë jusqu'à la céphalée gravative, qui est absolument continue, diurne et nocturne, empêche le sommeil, englobe toute la tête sans localisation précise, et peut persister pendant plusieurs années.

Signalons également les troubles subjectifs de la *sensibilité cutanée*. On peut trouver des dermalgies tellement intenses que les malades ne supportent

qu'avec peine le poids de leurs couvertures, ou encore des nodosités extrêmement douloureuses siégeant dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Dans l'*iritis inflammatoire* d'origine tuberculeuse, il y a des douleurs oculaires et périorbitaires ; les premières varient depuis une simple sensation de tension jusqu'aux douleurs les plus vives ; les secondes s'irradient dans le domaine du trijumeau et ont une grande intensité.

Les *troubles nerveux périphériques* peuvent être divisés en deux groupes :

a) Il y a d'abord une foule de phénomènes douloureux que l'on groupe ordinairement sous le nom d'*algies* ; en dehors de la myalgie (fonctionnement douloureux des muscles), de l'ostéalgie et de l'arthralgie, que nous avons étudiées avec le rhumatisme articulaire, on trouve des douleurs spontanées survenant dans des zones diffuses et ne correspondant à aucune distribution nerveuse nette. Ce sont des douleurs qui se produisent dans les membres et qui peuvent présenter des aspects assez différents : quelquefois sourdes et contuses, elles peuvent prendre le caractère de fourmillements, de picotements, d'élanements douloureux ; d'autres fois, elles sont nettement fulgurantes ; quelquefois enfin ce sont des sensations de constriction, de froid ou de brûlure.

b) A côté de ces douleurs diffuses, on trouve chez les tuberculeux des douleurs qui sont nettement en rapport avec le trajet des nerfs : il s'agit des *névralgies* et des *névrites*.

Nous avons réuni ces deux affections dans un même

chapitre parce qu'elles donnent au point de vue des douleurs, qui nous occupe ici, des phénomènes analogues ; et parce qu'il est assez difficile de séparer les unes des autres. M. le professeur Carrière incriminait d'abord la névrite dans la grande majorité des cas ; quelques années plus tard, l'expérience lui montra que l'on porte souvent le diagnostic de névrite périphérique beaucoup trop à la légère, et « qu'il est difficile, chez les tuberculeux en particulier, de dire si réellement on se trouve en présence d'une névrite. »

On rencontre ces douleurs chez 60 0/0 des tuberculeux.

Elles ont des paroxysmes survenant le plus habituellement pendant la nuit. Leur siège varie évidemment avec le nerf atteint. Mais il est à remarquer qu'elles ne présentent pas toujours les signes caractéristiques des névralgies classiques : la douleur est assez souvent diffuse et mal limitée au lieu de siéger en des points bien nets. Elles sont très tenaces, et résistent à la thérapeutique ordinaire.

La plus fréquente est la *névralgie intercostale* (26 0/0 des névralgies) qui s'observe principalement au niveau des troisième, quatrième et cinquième espaces, et surtout dans la première période de la tuberculose.

La *névralgie sciatique* (21 0/0) donne une douleur spontanée, d'intensité moyenne, quelquefois violente et empêchant le sommeil. Elle a surtout pour caractère d'être continue, ne présentant que rarement les paroxysmes entrecoupés de périodes de rémission que l'on observe dans les sciatiques ordinaires.

La *névralgie du trijumeau* (12 0 0) offre quelques caractères par où elle se distingue de la névralgie ordinaire. Toutes les branches du nerf ne sont pas atteintes avec la même fréquence: c'est le nerf sus-orbitaire qui est le plus ordinairement touché. D'ordinaire la névralgie est unilatérale quand les trois branches sont prises; elle est plus souvent bilatérale quand le nerf sus-orbitaire seul est atteint. La douleur a un caractère franchement intermittent, et présente des paroxysmes; elle n'est pas limitée en certains points, mais est diffuse. Elle est augmentée par le froid, la mastication, les mouvements, la pression du nerf.

Signalons encore les névralgies *lombo-abdominales* (5 0/0), *crurales* (1 0/0), du *plexus brachial* (1 0/0), *lombo-sacrées* (0.50 0/0), *phrénique*, et enfin la *névralgie sympathique* qui donne des phénomènes d'entéro-colite assez particuliers, à début et cessation brusques, et de violentes coliques.

CHAPITRE IV

Observations.

Nous avons groupé dans l'ordre suivant, autant que cela a été possible, les observations positives: rhumatisme articulaire aigu tuberculeux, rhumatisme articulaire subaigu, rhumatisme articulaire chronique, ostéo-arthrites, arthralgies, algies diverses, névralgies.

Nous donnons en terminant les observations où la cryogénine a échoué.

OBSERVATION I

(Poncet. *Gazette des Hôpitaux*, 20 janvier 1903 (résumée))

Tuberculose pulmonaire à évolution lente; début de ramollissement.

Rhumatisme tuberculeux aigu des articulations et des gaines tendineuses. Guérison des phénomènes douloureux et fluxionnaires par la cryogénine.

Claudius B. . . , 35 ans, garçon de restaurant.

Il appartient à une famille de tuberculeux: son père est bien portant, sa mère est morte à 33 ans d'une affection pulmonaire chronique. Deux frères morts en bas-âge, une sœur phthisique, une cousine germaine atteinte de phthisie laryngée.

Personnellement, il a eu une bonne santé jusqu'à 12 ans. L'intoxication bacillaire se manifesta alors sous forme de violentes douleurs de névralgie cervicofaciale, survenant sans cause apparente, et indépendantes des dents qui étaient saines ; elles affectaient la forme de crises paroxystiques, et s'accompagnaient de phénomènes vaso-moteurs et sécrétoires du côté des yeux, du nez et de la bouche ; elles siégeaient tantôt à droite, tantôt à gauche. Inefficacité de la quinine et de l'antipyrine. Il fut réformé du service militaire pour faiblesse de constitution.

En 1892 (24 ans), il eut pour la première fois une violente attaque de rhumatisme polyarticulaire avec endolorissement des masses musculaires avoisinantes ; échec du salicylate.

De 1892 à 1902, il fut soigné à diverses reprises pour laryngite bacillaire, tuberculose pulmonaire et dyspepsie. Pendant cette même période, il eut plusieurs attaques de rhumatisme polyarticulaire subaigu, une poussée d'arthrite aiguë des poignets, et des névralgies intercostales : le salicylate était toujours inefficace.

Décembre 1902 : on constate aux poumons des signes d'induration avec début de ramollissement. Le malade n'a pas eu de blennorrhagie.

On note les signes classiques d'une arthrite aiguë des deux poignets, avec tuméfaction notable, teinte rosée de la peau, impotence fonctionnelle. Tous les tissus fibreux de la région sont plus ou moins pris, ainsi que quelques articulations des doigts. Des deux côtés, synovite de la gaine des radiaux et de l'extenseur commun des doigts. La pression, les moindres mouvements sont très douloureux.

Le professeur Poncet diagnostique : rhumatisme tuberculeux aigu, portant sur diverses articulations et sur quelques gaines tendineuses ; ce diagnostic est étayé sur les signes cliniques et sur l'inefficacité des traitements spécifiques.

9 décembre : on ordonne 50 egr. de eryogénine en deux cachets, à prendre chaque jour. Le lendemain, le malade se dit lui-même très soulagé.

11 décembre : on constate une amélioration notable. Le gonflement des articulations et des gaines tendineuses a presque complètement disparu. Il n'y a plus de douleurs.

OBSERVATION II

(Clinique de M. le Professeur Poncet.)

Tuberculose pulmonaire à la première période. Tumeur blanche du coude gauche. Ostéite tuberculeuse de l'humérus gauche. Rhumatisme articulaire aigu tuberculeux du genou droit ; ostéalgies : guérison par la eryogénine.

Clarisse B..., 38 ans, salle Sainte-Anne, lit 24.

Rien à relever dans les antécédents héréditaires.

Personnellement, elle a présenté de la chlorose au moment de sa puberté ; elle n'a jamais eu de rhumatismes, ni de douleurs rhumatoïdes. Elle a eu quatre grossesses normales, suivies de trois fausses couches.

A la suite d'un traumatisme assez violent, en 1901, son coude gauche gonfla progressivement ; elle finit par entrer dans le service du professeur Poncet le 7 janvier 1903. L'examen des poumons révèle des deux côtés une inspiration rude et saccadée ; l'expiration est prolongée ; la malade a d'ailleurs eu des hémoptysies.

Le coude présente tous les signes d'une tumeur blanche suppurée. A la suite de l'opération pratiquée le 13 janvier, la malade présenta des symptômes méningés pendant cinq à six jours : céphalée, constipation, photophobie, délire actif.

En deux autres opérations, pratiquées le 15 avril et le 5 décembre, on réséqua une grande partie de l'humérus qui était infiltré de lésions tuberculeuses.

En janvier 1904, la malade se plaint de douleurs vives dans le genou droit, qui est le siège de poussées fluxionnaires à caractère rhumatismal. Elle ressent toujours des souffrances assez intenses dans le bras gauche.

La cryogénine, à la dose de un gramme par jour, soulage très nettement la malade : le gonflement du genou disparaît ; les douleurs du genou et du bras sont calmées.

En mars, les phénomènes douloureux reparaissent, accompagnés de gonflement du genou. La cryogénine, donnée à nouveau, se montre aussi efficace qu'au mois de janvier.

OBSERVATION III

(Due à l'obligeance de M. le professeur Bérard.)

Tuberculose pulmonaire à la troisième période.

Rhumatisme articulaire aigu tuberculeux généralisé ; plusieurs poussées guéries par la cryogénine.

Homme de 35 ans, atteint de tuberculose pulmonaire avancée avec excavation des deux côtés. Le traitement par la cure d'air au sanatorium d'Hauteville lui avait néanmoins permis de reprendre des occupations actives.

Au début de 1903, il fut pris à la suite de poussées pulmonaires nouvelles de phénomènes articulaires presque généralisés, mais pourtant beaucoup plus marqués sur les grandes articulations des membres inférieurs, et sur les articulations du poignet et de la main droite (articulations surmenées par son métier de comptable qu'il avait repris depuis un ou deux ans).

Pour lutter contre l'hyperthermie des poussées viscérales, le malade prend de la cryogénine sur les conseils de M. le docteur Dumarest. Il constate de lui-même au bout de quelques jours que ce médicament avait diminué la raideur des jointures au point de lui permettre l'usage

des doigts de la main droite. Si bien que, de lui-même, pendant un séjour de quatre mois fait en Suisse, dès qu'il avait des accidents fébriles ou une poussée rhumatoïde nouvelle, le malade reprenait de la cryogénine qui, à la dose de 0 gr. 50 à 1 gr. par jour, lui donnait un abaissement thermique, et diminuait les phénomènes articulaires.

Le malade a succombé en septembre 1904, à la suite d'hémoptyxies terminales.

OBSERVATION IV

(Clinique de M. le professeur Poncet.)

Induration tuberculeuse du sommet droit. Séro-réaction positive. Rhumatisme polyarticulaire subaigu tuberculeux; arthralgies; guérison par la cryogénine.

Agathe R., 25 ans, employée des postes.

Antécédents héréditaires : son père et l'un de ses frères sont rhumatisants.

Antécédents personnels : Jusqu'à l'âge de 20 ans, la malade n'a pas présenté de manifestations tuberculeuses. On note une fièvre typhoïde très bénigne à 7 ans; une période d'anémie avec conservation de l'appétit, de 15 à 17 ans; et une salpingite guérie sans intervention chirurgicale.

Depuis l'âge de vingt ans, elle a présenté à plusieurs reprises des phénomènes douloureux, sans gonflement articulaire, dans les hanches, les genoux, les épaules et les coudes.

Après un accouchement normal en septembre 1903, les phénomènes douloureux augmentent dans les poignets et les doigts, et nécessitent son entrée à l'Hôtel-Dieu; on constate l'inefficacité du traitement salicylé et des pointes de feu, et le caractère particulier des douleurs qui aug-

mentent par la chaleur, et diminuent sous l'action du froid.

Elle rentre le 14 janvier 1904 dans la salle Sainte-Anne : on constate du côté des poignets et des doigts les troubles suivants : les articulations, légèrement tuméfiées, sont douloureuses à la pression ; les mouvements y sont possibles et s'effectuent sans craquements. A la main gauche, les articulations de l'index et du petit doigt, à la main droite, celles du petit doigt sont particulièrement touchées.

Induration du sommet droit ; la séro-réaction tuberculeuse est positive.

La cryogénine est donnée à la dose de 1 gr. 50 le premier jour, et de 0,50 cent. les jours suivants. On constate un soulagement très marqué : les douleurs ont complètement disparu ; le gonflement des articulations a diminué.

La malade quitte l'hôpital le 7 février.

Le 27 juin, Agathe R... se plaint de phénomènes douloureux sans gonflement articulaire, qui se sont installés dans les genoux depuis le milieu d'avril. Il y a également des craquements et des douleurs dans les poignets et dans les doigts.

La cryogénine, donnée de nouveau, procure le même soulagement qu'au mois de janvier.

OBSERVATION V

(Clinique de M. le professeur Poncet.

Le résultat du traitement est dû à l'obligeance
du docteur Belous.)

Tuberculose pulmonaire à évolution lente.

Rhumatisme articulaire tuberculeux chronique avec des poussées aiguës, subaiguës : guérison par la cryogénine.

M..., Anaïs, 35 ans, garde-malades.

Antécédents héréditaires ; Sa mère et l'un de ses frères

sont morts de tuberculose pulmonaire. Aucune manifestation rhumatismale dans la famille.

Personnellement, elle a eu pendant son enfance une santé assez délicate, mais sans aucun signe de scrofulo-tuberculose. Plus tard, elle a eu une chlorose prolongée ; les règles n'ont paru qu'à 17 ans.

Il y a treize ans, au moment où elle soignait son frère phthisique, elle eut une bronchite assez longue, et une hémoptysie abondante.

Elle se croyait guérie ; et depuis sept ans elle exerce dans un hospice de vieillards la pénible profession de garde-malades.

Depuis trois ans elle s'est remise à tousser ; elle a eu des hémoptysies à plusieurs reprises.

En mai 1902, la malade fut atteinte brusquement d'un rhumatisme articulaire aigu avec douleurs vives et gonflement des articulations frappées, contre lequel le salicylate de soude et l'antipyrine n'eurent aucune action.

Depuis lors, elle a continué à souffrir d'un grand nombre d'articulations ; et en dehors de quatre attaques très nettes de rhumatisme articulaire d'allure aiguë, subaiguë, elle a eu des poussées nombreuses ne lui laissant que des répits momentanés.

25 mai 1903. Anaïs M..., présente aux deux sommets, surtout à gauche, des signes non douteux de tuberculose pulmonaire à évolution lente. Elle a des arthrites, des plaies des articulations interphalangiennes des doigts. Les deux genoux sont également gonflés ; les mouvements des articulations cervicales sont douloureux ; récemment, les articulations temporo-maxillaires étaient prises. Elle raconte qu'elle souffre souvent partout, dans les os, dans les muscles, etc. ; que les douleurs sont particulièrement vives pendant la nuit, que la chaleur du lit les provoque ; enfin, qu'aucun traitement ne la soulage (salicylate, antipyrine).

Diagnostic : Rhumatisme articulaire tuberculeux, à

marche chronique, avec de fréquentes poussées aiguës, subaiguës.

Traitement : Cette malade a absorbé de la cryogénine avant son séjour à l'hôpital, en continuant son métier de garde-malades avec un service chargé. Elle a pris pendant cette période vingt cachets de 0,25 centigrammes de cryogénine (un cachet le matin et deux le soir) : les douleurs ne furent pas influencées, mais les fluxions ont cédé de suite. Plus tard, sous l'action du repos et du médicament, douleurs et phénomènes fluxionnaires ont rétrocédé rapidement. Cette guérison a été durable, car la malade dit aujourd'hui qu'elle n'a pas interrompu son service une seule fois depuis son séjour à l'hôpital, et qu'elle se porte très bien malgré les fatigues que lui imposent les nombreuses vieilles qu'elle a à soigner. Elle a toujours très bien toléré la cryogénine.

OBSERVATION VI

(Due à l'obligeance de M. le professeur Bérard.)

Lésions tuberculeuses multiples des os, à marche torpide.

Poussées douloureuses et fluxionnaires des genoux ; arthralgie du coude et du poignet droit — Amélioration par la cryogénine.

M. G..., 25 ans. Aucun antécédent bacillaire dans la famille.

A l'âge de 10 ans, elle fut atteinte d'arthrites tuberculeuses aux deux genoux. Pendant le cours de l'affection qui fut traitée par l'immobilisation, les badigeonnages de teinture d'iode et les injections de chlorure de zinc (pour le genou gauche seulement), on constata sur le genou gauche la présence de deux exostoses que leurs caractères firent attribuer à une irritation par la tuberculose atténuée. Maintenant, les genoux sont tuméfiés, enraidis, mais indolores ; et la marche se fait sans difficultés. La malade a présenté également au niveau des articulations

tibio-tarsiennes des poussées tuberculeuses qui sont actuellement guéries. Il s'est produit une nouvelle exostose sur le semi-lunaire du côté droit. Elle ne présente aucune lésion pulmonaire.

Depuis deux ans, elle a de temps en temps lorsqu'elle est fatiguée ou que le temps est humide des poussées fluxionnaires dans les deux genoux, assez douloureuses pour empêcher le sommeil. Elle se plaint aussi d'avoir à chaque instant des douleurs articulaires dans le coude droit et surtout dans le poignet droit qui travaille beaucoup chez elle car elle s'occupe de peinture.

Le salicylate de soude et l'antipyrine ont échoué.

Dans ces deux dernières années, elle a suivi le traitement général (huile de foie de morue; biphosphate de chaux; liqueur de Fowler). A chaque poussée inflammatoire, elle prend de la cryogénine: ce médicament semble faire rétrocéder beaucoup plus rapidement l'inflammation; et les douleurs cèdent au bout de un à deux jours.

La malade s'en est si bien trouvée que maintenant elle prend d'elle-même de la cryogénine chaque fois qu'elle a une poussée. Celles-ci sont d'ailleurs devenues plus rares depuis qu'elle fait usage de ce médicament.

OBSERVATION VII

(Due à l'obligeance de M. le professeur Bérard.)

Coxalgie gauche.

Arthrites chroniques des genoux; arthralgies de la hanche et du coude. Amélioration par la cryogénine.

X..., 12 ans, entré à la salle St-Augustin avec le diagnostic de coxalgie au début avec irradiations douloureuses dans le genou. C'est un enfant assez maigre, de cheveux roux, à antécédents héréditaires tuberculeux.

A l'entrée, il se présente la hanche gauche enraidie, le membre gauche inférieur porté en légère flexion, abduc-

tion et rotation en dehors. Les mouvements de flexion et d'abduction sont limités dans cette articulation. Il y a de la douleur à la pression du triangle de Scarpa; on trouve quelques ganglions inguinaux et iliaques internes. Bref, on a les signes classiques d'une coxalgie au début. Il accuse en même temps des douleurs dans le genou gauche qui est un peu tuméfié. Laissé au repos pendant quelques jours avant l'application d'un appareil plâtré, il continue à souffrir du genou gauche dans lequel un examen répété chaque jour révèle la présence d'un épanchement qui va en s'accroissant rapidement. En même temps le genou droit devient douloureux; et malgré la continuation du repos et du traitement général (huile de foie de morue, biphosphate de chaux), un épanchement apparaît également au niveau du genou droit. Pour cette raison, on retarde l'application de la culotte plâtrée du côté de la coxalgie gauche. Et on retire du genou gauche, par une première ponction, 80 grammes environ d'une sérosité blanche et filante. Dix jours après, une ponction extrait du genou droit la même quantité d'une sérosité un peu plus louche, et tenant en suspension quelques flocons fibrineux. Le séro-diagnostic du sang et le cyto-diagnostic des épanchements furent pratiqués par M. le professeur P. Courmont. Le séro-diagnostic tuberculeux fut positif de $1/5$ à $1/15$. L'examen cytologique fut très différent pour les deux liquides: tandis que l'épanchement du genou gauche contenait 75 0/0 de polynucléaires et un nombre infime de mononucléaires à grands noyaux et de lymphocytes, celui du genou droit ne contenait plus que 45 0/0 de polynucléaires, le reste consistant en grandes cellules endothéliales, lymphocytes, grands mononucléaires. Les suites furent d'ailleurs aussi simples à droite qu'à gauche. La différence du cyto-diagnostic était due à ce que le processus était beaucoup plus aigu à gauche qu'à droite.

Dès le début, les deux membres inférieurs avaient été

immobilisés dans une gouttière métallique, avec compression ouatée. Les douleurs persistant et des phénomènes douloureux ayant apparu dans la hanche droite et le coude gauche, on fit prendre pendant cinq jours au malade 0.50 centigr. de cryogénine chaque soir. Au bout de ce temps les douleurs furent suffisamment apaisées pour que le sommeil revînt la nuit; et au bout de dix jours, le médicament fut suspendu, les phénomènes fluxionnaires ayant suffisamment rétrocedé.

Dans ce cas, il semble bien que la cryogénine ait eu une part dans la sédation des phénomènes fluxionnaires et douloureux, même en tenant compte des effets de l'immobilisation au lit et de la ponction.

Après application d'un appareil plâtré gardé pendant trois mois, l'enfant est très amélioré. Il n'y a plus d'épanchement ni de douleurs dans le genou qui conserve seulement un léger épaissement du bourrelet de la synoviale sous-tricipitale. C'est à propos de ce cas et de deux ou trois autres analogues quoique moins typiques, qu'il y a lieu d'interpréter, d'après M. le professeur Bérard, les douleurs du genou dans la coxalgie comme pouvant relever de légères poussées tuberculeuses transitoires sur l'articulation fémoro-tibiale.

OBSERVATION VIII

(Clinique de M. le professeur Poncet.)

Cicatrices d'adénopathie cervicale suppurée. Tuberculose pulmonaire à la première période. Synovite à grains riziformes de l'extenseur du pouce. Résultat négatif de l'épreuve à la tuberculine. Rhumatisme chronique tuberculeux des genoux; amélioration par la cryogénine.

Gaspard D..., 58 ans, tisseur.

On ne trouve dans sa famille ni rhumatisme, ni tuberculose.

Personnellement, il prétend n'avoir jamais été malade. Il avoue cependant avoir été réformé du service militaire pour des adénopathies cervicales suppurées, qui ont d'ailleurs laissé des cicatrices. Sa femme n'a pas eu de fausses couches; il a eu neuf enfants, dont sept sont morts en bas-âge d'affections inconnues. Une de ses filles est morte à 19 ans de tuberculose pulmonaire.

L'affection actuelle s'est installée progressivement; elle a débuté aux poignets il y a dix ans, et aux genoux il y a cinq ans.

Le malade entre le 14 mai 1903 dans le service du professeur Poncet, parce que les douleurs qu'il ressent dans les genoux rendent son travail de tisseur impossible.

Aux poumons, on constate de l'inspiration saccadée et de l'expiration prolongée aux deux sommets.

L'épreuve par la tuberculine a donné un résultat négatif.

Aux membres supérieurs, la synoviale de l'extenseur du pouce présente le volume d'un œuf de poule; elle est bosselée et renferme de nombreux grains riziformes, mais on n'y sent pas de fongosités. Dans les épaules, il y a du liquide, et on sent des craquements.

Aux membres inférieurs: les synoviales des cous-de-pied renferment du liquide. Les deux genoux présentent une énorme arthrite hydropique déformante; la flexion s'arrête à un angle de 35° environ; l'extension est complète. Il n'y a de douleurs ni au repos, ni dans les mouvements provoqués. Mais la marche est rendue difficile par l'état des genoux, qui deviennent d'ailleurs très douloureux quand D... a travaillé pendant quelque temps à son métier.

L'absence de troubles nerveux permet d'éliminer les lésions symétriques dues à une affection des centres nerveux, telle que le tabes. Il ne peut d'ailleurs s'agir de rhumatisme chronique ordinaire. L'évolution spéciale des accidents a conduit le professeur Poncet à porter le diagnostic de rhumatisme tuberculeux.

On ordonne des frictions. Le malade prendra 75 cgr. de cryogénine par jour.

Quatre jours après, on constate une grande amélioration, les douleurs ont disparu dans les genoux, dont les mouvements ont retrouvé une liberté complète.

Le malade quitte l'hôpital le 3 juin, il n'a plus de douleurs dans les genoux, dont les mouvements sont très libres.

OBSERVATION IX

(Clinique de M. le professeur Poncet.)

Adénites cervicales. Tumeur blanche du poignet droit.

Céphalée, arthralgies, douleurs d'ostéo-arthrite : guérison par la cryogénine.

Mlle C..., 19 ans, télégraphiste.

Dans ses antécédents héréditaires, on ne trouve ni rhumatisme, ni tuberculose.

Antécédents personnels : de 3 à 9 ans, bronchites répétées, adénites cervicales. Régée à 15 ans, elle a des bronchites et des céphalées tenaces.

A 16 ans, douleurs dans les doigts et le poignet droit.

A 17 ans, première attaque de polyarthrite aiguë avec douleur, gonflement des articulations du poignet droit, de la main droite, des cous-de-pied, des genoux, des mâchoires. Le salicylate et l'antipyrine furent absolument inefficaces. Cet état se prolongea pendant six mois sous la forme de rhumatisme subaigu. En juillet 1902, amélioration générale ; il se produisit encore de temps en temps des arthrites subaiguës. Le 10 novembre, la malade subit une opération pour sa tumeur blanche du poignet.

Elle va en convalescence à la campagne, d'où elle revient le 22 décembre : elle se plaint d'une lassitude générale, de céphalées, de douleurs dans les épaules et dans le poignet opéré. Sous l'influence de la cryogénine à la dose de 75 cgr.

par jour, la malade a été très soulagée. Son état s'est heureusement modifié dès le lendemain de l'emploi de cette substance.

OBSERVATION X

(Clinique de M. le professeur Poncet.)

Coxalgie supprimée.

Arthralgies; douleurs d'une ostéo-arthrite: calmées par la cryogénine.

Madeleine R., 23 ans, salle Sainte-Anne, n° 5.

Sa mère est morte de tuberculose pulmonaire à l'âge de 46 ans.

Personnellement, elle a eu une bonne santé jusqu'à l'âge de 18 ans. Elle a eu la rougeole et la scarlatine, et à 18 ans, une grippe assez sérieuse qui la laissa longtemps affaiblie. Elle n'a eu ni enfant ni fausse couche.

A vingt ans, sa santé s'altère: elle présente de la fièvre, de la diarrhée, et une toux assez intense. Quelque temps après, elle se mit à souffrir dans le genou et la hanche gauches. Ses douleurs augmentant, et la marche devenant pénible, la malade dut s'aliter: elle ne s'est d'ailleurs plus relevée depuis. Elle souffrait dans la hanche, le genou et la cheville gauches; mais il n'y avait aucun phénomène fluxionnaire du côté de ces articulations.

Elle entre à l'Hôtel-Dieu le 25 juillet 1903 dans le service du professeur Poncet. On constate de la diminution du murmure vésiculaire au sommet du poumon droit; et tous les signes d'une ostéo-arthrite tuberculeuse de la hanche.

Cette coxalgie évolua vers la suppuration, et nécessita en janvier 1904 cinq ponctions, à des intervalles de temps assez rapprochés. Puis la malade fut immobilisée dans une gouttière de Bonnet.

Les douleurs continuant d'une manière intolérable dans toute la jambe gauche, et particulièrement dans les articulations de la hanche et du genou, on prescrit deux cachets de 0.50 cent. de cryogénine à prendre chaque jour.

Les douleurs furent vite calmées ; et la malade ressentit une grande sensation de bien-être, car elle souffrait depuis longtemps d'une manière intolérable.

Elle continua l'usage de la cryogénine pendant trois semaines, malgré une légère sensation d'ivresse que lui produisait ce médicament ; et malgré l'augmentation des sueurs, quise montra surtout au début du traitement.

Les douleurs n'ont pas reparu après cessation de la cryogénine.

OBSERVATION XI

(Clinique de M. le professeur Poncet.)

Adénite cervicale ; tumeur blanche du genou droit ; synovite fongueuse des fléchisseurs des doigts.

Douleurs d'ostéo-arthrite, calmées par la cryogénine.

Marie S., 41 ans, journalière.

Sa mère est morte de tuberculose pulmonaire ; deux frères sont morts d'affections indéterminées.

Personnellement, elle eut pendant toute son enfance des adénites multiples et de la blépharite ciliaire. Après une chute à l'âge de 7 ans, sa jambe droite se fléchit progressivement et sans douleurs sur la cuisse ; elle fut traitée pour tumeur blanche du genou.

La malade vient à l'Hôtel-Dieu le 27 novembre 1902, parce qu'à la suite d'une chute, son état s'est aggravé ; la marche est devenue presque impossible, et très douloureuse.

On ne trouve pas de signes de tuberculose aux poumons. Mais il y a en arrière du sterno-cléido-mastoïdien

gauche de nombreux ganglions tuberculeux, qui ne sont pas mobiles, et sont entourés d'une gangue de tissu réactionnel. Il y a également une synovite fongueuse de la gaine des fléchisseurs des deux mains.

L'examen du genou fait constater qu'à la suite de la tumeur blanche il s'est fait une luxation pathologique du tibia en arrière du fémur, et consécutivement, un *genu valgum* très prononcé. La malade ressent des douleurs dans l'articulation du genou, surtout après la marche, qui est très pénible, et ne peut être continuée longtemps.

La cryogénine a considérablement amélioré cette malade qui ne souffre presque plus.

OBSERVATION XII

(Clinique particulière de M. le professeur Poncet.)

Ostéo-arthrites tuberculeuses du poignet gauche, du genou gauche, des vertèbres cervicales, du coude droit. Pas de lésions pulmonaires.

Arthralgies dans les épaules, les hanches, les cous-de-pied; rachialgie; névralgie du trijumeau gauche; douleurs dans le genou gauche et le coude droit: efficacité de la cryogénine.

Antoine R..., 21 ans, pâtissier.

On ne trouve pas de tuberculose dans sa famille, son père est mort en huit jours d'une fluxion de poitrine dans le cours d'une affection cardiaque. Sa mère est vivante et bien portante. Il a un frère et une sœur en bonne santé.

Personnellement, il a toujours été assez délicat; il a eu la rougeole; jamais de rhumatisme articulaire aigu.

A 10 ans, il ressentit pendant une quinzaine de jours de vives douleurs au niveau des chevilles, sans gonflement.

De 10 à 16 ans, il eut des laryngites tenaces, une crise d'arthralgie au niveau des chevilles, et des douleurs dans le genou gauche à la suite d'une chute.

A 17 ans (décembre 1900), il apprend le métier de pâtissier qu'il ne put continuer bien longtemps, à cause de sa mauvaise santé.

En mars 1901, le professeur Poncet diagnostique une tumeur blanche du poignet gauche, et après un traitement assez prolongé par des pointes de feu profondes, des curetages, etc., il pratique la résection en janvier 1902.

En mai 1902, le genou gauche augmente de volume et une intervention eut lieu en mars 1903. Pendant cette période, le malade commença à éprouver une certaine gêne dans les mouvements du coude droit; il présenta également des signes de mal sous-occipital.

En mars 1903, quelques jours après une opération sur le genou gauche, le professeur Poncet ordonne au malade deux cachets de 0.30 centigr. de cryogénine *pro die* pour calmer ses douleurs. La première prise provoqua une sudation assez abondante; ce phénomène diminua vite d'intensité et, dès le troisième jour de l'administration, il n'y eut plus guère de sueurs provoquées par le médicament.

Son effet se fit sentir moins d'une heure après l'absorption : les douleurs du genou gauche, siège d'une ostéo-arthrite tuberculeuse, furent calmées; il en fut de même pour les arthralgies des épaules et des hanches, et pour la névralgie faciale. Il retrouva également le sommeil qui était très troublé par la souffrance.

Ces effets analgésiques se prolongeaient pendant 24 à 30 heures; le malade continua pendant plusieurs mois cette médication, toujours avec le même succès; il ne prenait pas la cryogénine régulièrement, mais seulement chaque fois que les souffrances acquéraient une intensité suffisante.

En juin 1904, l'état de son coude droit nécessita une intervention. A ce moment, Antoine R... recommença à prendre de la cryogénine; il obtint un excellent résultat : disparition de la sensation assez pénible de raideur dans

le dos, disparition des douleurs du coude droit, et par suite il retrouvait le sommeil qu'altéraient ses souffrances.

Jamais le malade n'a éprouvé de céphalées, de vertiges, de bourdonnements d'oreille, de troubles oculaires, de maux d'estomac par l'emploi de ce médicament.

Notons que l'antipyrine, essayée à plusieurs reprises, s'est montrée inactive.

OBSERVATION XIII

(Observation IV de la thèse d'Andrieu, résumée.)

Pleurésie droite. Début de tuberculose du poumon droit.

Arthralgie, douleurs abdominales. Amélioration par la cryogénine.

Emma B..., 9 ans, entre dans le service du professeur Bérard à la Charité pour des douleurs erratiques des articulations et du ventre.

Parents bien portants, grand-mère morte de tuberculose pulmonaire, un frère mort de coxalgie.

Nourrie au sein, a marché à dix-huit mois.

Elle a présenté il y a deux mois une pleurésie droite de moyenne quantité qui dura environ trois semaines. Pendant que l'épanchement se résorbait, on vit apparaître des douleurs assez intenses dans les genoux, les hanches, les cous-de-pied, l'épaule droite et les deux coudes. Les douleurs se « voyageaient » d'un article à l'autre, sans gonflement, sans phénomènes inflammatoires extérieurement apparents. Il y a quinze jours, les douleurs articulaires diminuèrent et furent remplacées par des douleurs abdominales ayant la forme de coliques, mais ne s'accompagnant d'aucun trouble de la défécation, d'aucun phénomène digestif. A deux reprises ces douleurs ont disparu et ont été remplacées par des douleurs articulaires; à l'entrée : fillette amaigrie, pâle.

Examen du thorax : Submatité des bases, submatité du sommet droit. Légère diminution des vibrations en ces points. Légère douleur à la percussion du sommet. Pas de retentissement de la toux ni de la voix. Pas d'égophonie, ni de pectoriloquie aphone.

Les bruits du cœur sont normaux et bien frappés. Rien au foie et à la rate. Légère albuminurie. Ventre un peu ballonné, matité dans les flancs. On a l'impression qu'il existe un peu de liquide.

L'examen systématique des articulations ne révèle rien, aucune trace d'affection articulaire ou osseuse. Température : 37° 9, 37° 6.

Amélioration, diminution des douleurs par la cryogénine à la dose de 0.50 centigr. par jour.

OBSERVATION XIV

(Due à l'obligeance de M. le professeur Carrière.)

Arthralgies prétuberculeuses; calmées par la cryogénine.

Enfant de huit à neuf ans qui vint à trois reprises dans le service du professeur Carrière. Elle était atteinte de polyarthrite tuberculeuse (forme arthralgique).

Cette enfant avait des douleurs surtout violentes au coude droit et aux genoux, avec hydarthrose très légère.

Consécutivement, elle fit des lésions bacillaires du sommet droit; ces lésions étaient fébriles.

On donna de la cryogénine. Les douleurs qui n'avaient cédé à l'application ni du gaïacol, ni du salicylate de méthyle, ni du baume du Pérou, disparurent en quarante-huit heures. Elles reparurent lorsqu'on cessa la cryogénine.

OBSERVATION XV

(Clinique de M. le professeur Poncet.)

Péritonite tuberculeuse. Tuberculose pulmonaire au début.
Arthralgies; douleurs abdominales : calmées par la cryogénine.

Jeanne G..., 19 ans, employée de commerce.

On ne relève dans sa famille qu'une cystite tuberculeuse chez une de ses sœurs.

Personnellement, elle n'a rien présenté de bien spécial en dehors d'une chlorose assez sévère qui persista de 13 à 16 ans.

Les règles, d'une durée moyenne de huit jours, ont toujours été régulières depuis l'âge de 13 ans. Elle n'a eu ni grossesse, ni fausse couche.

En novembre 1902, la malade présente des accidents abdominaux : arrêt brusque des règles au troisième jour, coliques violentes avec diarrhée abondante, céphalée sans nausées. Ces symptômes prirent une allure subaiguë, avec alternatives de diarrhée et de constipation.

La malade entre dans le service du professeur Poncet le 13 décembre 1902.

Elle est pâle, amaigrie. Sa température oscille entre 37°5 et 39°. La respiration est rude aux deux sommets, et un peu soufflante; à la base droite, obscurité respiratoire, submatité et bronchophonie.

A l'examen de l'abdomen, on ne note ni ballonnement, ni rétraction, ni ascite; la palpation est douloureuse surtout à la partie supérieure des deux fosses iliaques; on sent de l'empâtement, surtout à gauche. La percussion est douloureuse, et donne une sonorité qui tend au tympanisme; par places, il y a des zones submates. Le toucher vaginal donne un léger empâtement des culs-de-sac.

Pas de symptômes urinaires; constipation légère.

On porte le diagnostic de péritonite tuberculeuse.

18 décembre. — Les douleurs abdominales diminuent et tendent à se localiser dans la fosse iliaque droite.

La malade se plaint de douleurs rhumatoïdes dans l'épaule gauche. Elle rappelle à ce propos qu'elle a déjà eu à différentes reprises des arthralgies sans phénomènes inflammatoires.

On lui ordonne 0,30 centigr. de cryogénine par jour.

22 décembre. — La malade est apyrétique. Les douleurs articulaires ont complètement disparu. Elle ne ressent plus de douleurs spontanément, ni à la pression, dans l'abdomen. Elle quitte l'hôpital le 23 décembre.

OBSERVATION XVI

(Boudin, *Journal des Praticiens*, 7 mai 1904.)

Tuberculose pulmonaire à la deuxième période.
Arthralgies, guéries par la cryogénine.

X., fillette de 14 ans.

Antécédents héréditaires. — Sa mère est morte phthisique.

En novembre 1902, on constate un ramollissement du sommet gauche, et un début d'infiltration bacillaire du sommet droit. Pouls rapide; température oscillant entre 37° et 38°.

L'enfant fut soumise au traitement ordinaire.

Le père dit que sa fille souffre parfois de *douleurs*, soit dans les bras, soit dans les jambes; mais on ne trouve rien de précis.

De novembre 1902 au 7 février, le tracé thermique fut assez irrégulier, entre 37° et 38°.

Vers le 7 février, la toux alla en s'améliorant. Mais en même temps apparurent des douleurs assez intenses coïncidant avec un léger relèvement de la courbe ther-

mique. Ces douleurs siégeaient tantôt dans un pied, tantôt dans un genou, poignet, épaule. Elles étaient très mobiles comme localisation, amenant un peu de rougeur *loco dolenti*, et un léger œdème. L'articulation atteinte était immobilisée à cause de la douleur. Les mouvements spontanés provoquaient des souffrances, mais sans faire à la palpation, sentir quelque chose d'anormal.

Un traitement salicylé intus et extra échoue complètement. Depuis ce moment se produisirent très souvent des poussées d'arthralgies, au cours desquelles furent souvent observées chez cette jeune malade une diminution de la douleur coïncidant avec une poussée pulmonaire. De même la congestion pulmonaire cédant un peu, les douleurs polyarticulaires s'exacerbaient.

Peu à peu, il y eut de grandes différences entre la poussée thermique du matin et celle du soir, la tuberculose ayant ici une marche rapide et fatalement progressive.

2 mars. — Sur les conseils du professeur Poncet, le docteur Boudin fait prendre à la malade un cachet de 0,50 cent. de cryogénine. L'effet fut merveilleux, dès le lendemain les douleurs disparurent, et n'ont plus réapparu depuis.

OBSERVATION XVII

(Clinique de M. le professeur Lépine)

Tuberculose pulmonaire de marche torpide, arrivée à la troisième période.

Arthralgies ; myalgies, calmées par la cryogénine.

P. G., 63 ans, ménagère, salle Saint-Roch, lit 7.

On ne peut obtenir aucun renseignement précis sur les antécédents héréditaires.

Antécédents personnels. — Bonne santé jusqu'à l'âge

de 61 ans. A 20 ans, elle a présenté une arthrite du coude droit, de nature probablement blennorrhagique, et qui s'est terminée par une ankylose complète. De 25 à 60 ans, ses conditions d'existence furent assez défectueuses : surmenage, manque de sommeil, habitudes éthyliques assez prononcées. Elle n'a jamais eu de rhumatisme.

Au début de l'année 1903, ses forces diminuèrent en même temps qu'elle se mit à maigrir, à tousser et à cracher. Elle fut soignée à l'Hôtel-Dieu en décembre 1903, pour une induration tuberculeuse du sommet gauche.

En février 1904, elle se plaint de douleurs qui se sont installées progressivement dans diverses articulations ; ces douleurs, très intenses, rebelles au salicylate de soude et à l'antipyrine, diminuèrent au bout de quinze jours pour reparaitre avec la même intensité quelque temps après.

Le 25 avril, nouvelle recrudescence de ses douleurs, qui ne l'ont plus quittée depuis ; le salicylate de soude et l'antipyrine, essayés à plusieurs reprises, n'ont amené aucune amélioration.

11 octobre 1903. — La malade est amaigrie. Sa température oscille entre 37°4 et 38°.

Aux poumons, on constate des signes de ramollissement aux deux sommets, et une caverne au sommet droit.

G..., se plaint toujours de douleurs intolérables qui troublent même son sommeil ; elles parcourent les membres supérieurs où elles atteignent leur maximum dans la main et dans l'articulation de l'épaule ; et les membres inférieurs avec maximum dans les pieds, les genoux et les hanches. Ces douleurs se produisent spontanément ; le mouvement ne les influence ni en bien, ni en mal ; le froid les calme un peu. On ne constate aucun trouble de la sensibilité objective, ni de la motricité ; pas de troubles vaso-moteurs, ni trophiques. Les réflexes sont normaux.

M. Tolot, chef de clinique, ordonne trois cachets de 0 gr. 50 de cryogénine par jour.

12 octobre. — La malade se déclare très satisfaite; elle a pu dormir sans être réveillée par ses douleurs, ce qui ne lui était pas arrivé depuis longtemps, dit-elle.

On continue la cryogénine à la même dose.

17 octobre. — Les douleurs n'ont pas reparu; on cesse la cryogénine; ce médicament avait provoqué l'augmentation des sueurs, surtout les premiers jours; il n'y a jamais eu de phénomènes d'intolérance.

5 novembre. — Les douleurs ont réapparu depuis quelques jours; la cryogénine est employée avec le même succès que précédemment.

OBSERVATION XVIII

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Carrière.)

Tuberculose pulmonaire à la première période.

Algies diverses, calmées par la cryogénine.

P. J..., 15 ans.

Tuberculose à la première période au sommet droit.

Température = 38°5.

Elle se plaint de crampes nocturnes dans les mollets, de douleurs fulgurantes et constrictives au niveau des poignets et des mains, d'hyperesthésie des biceps, des jumeaux, et des adducteurs des cuisses. Ces douleurs ont résisté à l'antipyrine, à l'acétanilide.

On donne contre la fièvre 0 gr. 50 de cryogénine: la température tombe à 37°. Le second jour, les douleurs se calment. Le troisième jour, elles disparaissent.

Trois semaines après, on suspend la cryogénine: les douleurs reparaissent quatre ou cinq jours après. On donne à nouveau 0 gr. 45 de cryogénine: les douleurs se calment.

OBSERVATION XIX

(Due à l'obligeance de M. le professeur Carrière.)

Tuberculose pulmonaire à marche torpide, arrivée à la deuxième période.

Algies diverses, calmées par la cryogénine.

Robert D..., 10 ans, est atteint depuis un an de tuberculose pulmonaire à marche torpide, arrivée actuellement à la deuxième période. Les deux sommets sont atteints. Rien aux autres viscères.

Il se plaint de crampes; de douleurs spontanées au niveau des mollets; de douleurs fulgurantes dans les pieds.

On lui donne 0 gr. 50 de cryogénine en trois prises *pro die*. Après trois jours, les douleurs se calment et disparaissent.

Au bout de huit jours, on cesse la cryogénine: les douleurs reparaissent. On donne de nouveau 0 gr. 45 de cryogénine; les douleurs disparaissent

OBSERVATION XX

(Due à l'obligeance de M. le professeur Carrière.)

Tuberculose pulmonaire à la deuxième période.

Algies diverses, calmées par la cryogénine.

Jean R..., 15 ans.

Tuberculose pulmonaire à la deuxième période, au sommet gauche. Infiltration sans ramollissement au sommet droit.

Il se plaint de douleurs erratiques au cou et à la nuque; sensation de constriction thoracique, de douleurs sternales très vives.

On donne la cryogénine à la dose de 0,40 centigrammes *pro die* en trois prises. En quarante-huit heures, ces douleurs, très pénibles, se calment, en même temps que la température tombe de 39° à 37°6. Le troisième jour, elles ont disparu complètement. Elles n'ont plus reparu depuis même après cessation de la cryogénine qui avait été continuée pendant quinze jours.

OBSERVATION XXI

(Due à l'obligeance de M. le professeur Carrière.)

Tuberculose pulmonaire à marche rapide, arrivée à la troisième période.

Douleur thoracique calmée par la cryogénine.

Marguerite D..., 12 ans.

Est atteinte de tuberculose pulmonaire à la troisième période, marche rapide. Les deux sommets sont atteints.

L'état général est mauvais. L'appétit est mauvais, il n'y pas de troubles digestifs. Fièvre élevée : 39°-39°,5.

Le pouls est fréquent, = 124. Rien au cœur, ni aux reins. Rate et foie normaux.

La malade se plaint d'une violente douleur sous l'omoplate droite, ne présentant pas les caractères névralgiques.

On donne 0,60 centigrammes de cryogénine pour abattre la température : on obtient en effet une chute à 38°. Mais en même temps on constate une disparition absolue de la douleur précitée.

On continue l'administration de la cryogénine qui maintient la température aux environs de 38°; la douleur ne reparut plus.

La mort survint deux mois après.

A l'autopsie, le professeur Carrière ne trouva pas de névrite périphérique au lieu de la douleur.

OBSERVATION XXII

(Due à l'obligeance de M. le professeur Carrière.)

Homme de 54 ans.

Tuberculose du poumon gauche arrivée à la seconde période. Il se plaint d'une violente douleur sous-claviculaire droite qui l'empêchait de dormir; un vésicatoire morphiné a échoué.

Un gramme de cryogénine fit disparaître cette douleur fort rapidement.

OBSERVATION XXIII

(Clinique de M. le professeur Poncet.)

Rose G...

Synovite fongueuse des extenseurs de la main.

Elle se plaint de névralgies thoraciques. Deux cachets de 0,50 centigrammes de cryogénine font disparaître ces douleurs au bout de cinq jours de traitement.

La malade prétend avoir quelques troubles visuels qu'elle rapporte à la cryogénine, les objets lui apparaissent avec des contours indécis.

OBSERVATION XXIV

(Due à l'obligeance de M. le professeur Carrière.)

(Tuberculose pulmonaire à marche rapide, arrivée à la troisième période.

Névralgies, arthralgies, myalgies, calmées par la cryogénine.

Marie D..., 22 ans.

Tuberculose pulmonaire à marche rapide, datant de six mois; au sommet gauche, tuberculose à la troisième période.

Elle présente des poussées de névralgie faciale à répétition, des douleurs presque continuelles à la nuque, une névralgie interscapulaire persistante, des douleurs spontanées nocturnes au niveau du genou droit, de l'hyperesthésie musculaire des sterno mastoïdiens et des triceps.

Fièvre: 39°2, 39°8.

La cryogénine à la dose de 60 cgr. abaisse la température à 38°. Au cinquième jour d'administration de la cryogénine, on est tout étonné d'apprendre que les douleurs spontanées ont disparu. Le patient ne souffre plus du tout.

Douze jours après, on cesse la cryogénine.

Quatre jours après, les douleurs reparaissent, mais elles sont complètement calmées par une prise de 50 cgr. de cryogénine.

OBSERVATION XXV

(L'histoire de cette malade jusqu'au 7 avril 1904 est résumée d'après la communication de Leriche à la Société de Médecine de Lyon (18 avril) ; la suite est personnelle).

Tuberculose pulmonaire en voie de ramollissement. Iritis tuberculeuse.

Douleurs oculaires et péri-orbitaires, algies diverses : calmées par la cryogénine.

Alexandrine V..., 36 ans.

On ne peut obtenir aucun renseignement précis sur les antécédents héréditaires.

Rien de particulier dans l'enfance. A 15 ans, elle ressentit dans plusieurs articulations des douleurs qui finirent par se localiser sur le genou et le coude gauches ; on crut à une tumeur blanche, mais tout disparut en quatre mois.

Elle alla vivre dans le Midi. Peu de temps après son retour à Lyon, au début de l'année 1904, elle présenta de la toux et des sueurs. Sa toux disparut, faisant place à des

douleurs dans les articulations scapulo-humérales, pour lesquelles elle dut entrer à l'hôpital.

A son entrée, on constate un assez bon état général, et des signes non douteux de tuberculose pulmonaire : aux deux sommets, mais surtout à droite, on note de l'exagération des vibrations, de l'inspiration saccadée, des râles humides très fins, de petits craquements après la toux, et des bruits anormaux surajoutés à l'inspiration, et donnant l'impression de lésions pleurales. Une poussée d'adénite cervicale guérit sous l'influence du traitement. Quant aux douleurs, elles résistèrent au traitement salicylé.

Le 4 avril 1904, la malade eut une poussée d'iritis de l'œil gauche, contre laquelle le salicylate de soude fut absolument inefficace.

En juin, le salicylate échoue contre une nouvelle poussée.

En juillet, la malade a une troisième poussée d'iritis. Elle présenta pendant quinze jours des douleurs qui s'irradiaient dans la tempe gauche et présentaient une telle intensité que le sommeil était presque impossible.

On essaie alors la cryogénine, à la dose de 60 cgr. par jour en deux cachets. Dès le lendemain, la malade est très soulagée et retrouve le sommeil. On cesse la cryogénine au bout de cinq jours.

Depuis cette époque, la malade n'a plus souffert des yeux, mais elle présente, à des intervalles d'environ quinze jours, des douleurs mal localisées, siégeant dans la continuité des membres. Elle les calme par un cachet de 30 cgr. de cryogénine.

Jamais elle n'a eu de signes d'intolérance à l'égard de ce médicament.

Voici maintenant quelques cas où la cryogénine a été *inefficace*,

OBSERTATION XXVI

(Clinique de M. le professeur Poncet.)

Ostéites tuberculeuses multiples. Arthrite du genou.

Douleurs d'ostéo-arthrites; échec de la cryogénine.

Philomène P..., 34 ans, lingère, salle Sainte-Anne, lit 7.

Rien à relever dans les antécédents héréditaires.

Personnellement, elle ne s'est pas mal portée jusqu'en 1902. Elle eut alors une affection du genou droit qui a été définitivement guérie par une injection d'éther iodoformé.

Elle présente ensuite successivement : de l'arthrite aiguë du genou et du coude gauche, de l'ostéite du frontal, des tibias, de la clavicule, du gros orteil droit; tous ces foyers créèrent des fistules. Plusieurs autres lésions analogues se résorbèrent spontanément.

En février 1904, la malade présenta une énorme tuméfaction du genou gauche : la ponction donna issue à un liquide teinté en rouge, contenant des grumeaux assez analogues au pus des abcès froids.

Pour calmer les douleurs qu'elle ressentait en particulier dans les genoux, on donne à la malade 1 gr. 50 de cryogénine par jour. Cette médication n'amena aucune amélioration. Par contre, la malade éprouva des phénomènes d'intolérance, sous la forme de vertiges assez intenses.

On supprima donc rapidement le médicament; peut-être est-ce pour cela qu'il ne put produire son effet analgésique.

OBSERVATION XXVII

(D'après Boudin, *Journal des Praticiens*.)

Tuberculose pulmonaire à marche rapide.

Arthralgie : échec de la cryogénine.

X..., 22 ans, de famille tuberculeuse.

En décembre 1902, apparition de douleurs occupant les genoux et les chevilles, assez vives pour nécessiter le repos au lit et interdire tout mouvement. Elles n'étaient pas influencées par les changements de temps.

Echec du salicylate et de la cryogénine.

Mort en août 1903, par progression des lésions pulmonaires.

Ajoutons enfin que M. le professeur Carrière a observé cinq succès, et que, dans trois de ces cas, l'autopsie révéla l'existence de névrites périphériques.

CHAPITRE V

Discussion.

Nous allons maintenant examiner les observations précédentes pour en dégager ce que l'on est en droit d'attendre de la cryogénine dans le traitement des accidents douloureux ou inflammatoires de la tuberculose.

1° Voyons d'abord les cas où elle a donné des succès :

La cryogénine a agi à tous les *degrés* de la tuberculose, puisque les résultats ont été aussi bons à la période pré-tuberculeuse (obs. XIV) qu'à la première (obs. II, IV, etc.), à la seconde (obs. XVI, XIX, etc.) et à la troisième (obs. III, XVII, etc.).

Elle a agi également quelle que fût la *marche* de la maladie : dans les formes à évolution lente (obs. I, V), comme dans celles qui avaient une allure rapide (obs. XXI).

Cherchons maintenant quels sont les *accidents qui ont été améliorés* :

Dans le *rhumatisme articulaire tuberculeux aigu, subaigu*, la cryogénine a eu un effet excellent, comparable en tous points à celui du salicylate de soude dans le rhumatisme franc (obs. I, II, etc.) : un jour

après le début du traitement, les douleurs disparaissent complètement ; et le second jour on constate la disparition presque complète du gonflement des articulations et des gaines tendineuses ; ce médicament agit donc sur les douleurs et sur les phénomènes inflammatoires. Cette guérison est d'ailleurs complète : on n'a pas observé de rechutes.

Le résultat est analogue dans le *rhumatisme articulaire chronique* tuberculeux (obs. V, VI, etc.) : quatre jours après le début du traitement, les douleurs qui se produisaient dans les genoux à la suite de quelques mouvements répétés dans ces articulations disparurent complètement ; de plus l'état de ces jointures se modifia de telle sorte que les mouvements qui étaient très limités, devinrent tout-à-fait libres.

Les *douleurs des ostéoarthrites* tuberculeuses ont été parfaitement et rapidement calmées (obs. IX, X, etc.).

Les *arthralgies*, qui sont l'une des formes les plus fréquentes du rhumatisme tuberculeux, ont été très heureusement influencées par l'emploi de la cryogénine (obs. IX, X, etc.). Plusieurs fois elles ont disparu dès le lendemain ; assez souvent, elles se sont calmées le second jour, pour disparaître complètement le troisième.

Les douleurs erratiques que l'on désigne sous le nom général d'*algies* ont été calmées, elles aussi, quel que fût leur siège (obs. XVIII, XIX, etc.).

Nous arrivons maintenant aux douleurs à caractères *névralgiques* ; mais si nous avons confondu dans une même description les névralgies et les névrites

des tuberculeux, il ne nous est plus permis d'agir de même ici. En effet, certaines de ces douleurs sont améliorées, tandis que d'autres ne subissent aucun changement : c'est que la cryogénine est impuissante contre les névrites tuberculeuses, comme nous aurons l'occasion de le dire plus longuement quand nous parlerons des insuccès.

Nous avons des observations de guérison dans des névralgies : faciale (obs. XXIV, XXV) ; interscapulaire (obs. XXIV) ; thoracique (obs. XXIII). Ce résultat n'a d'ailleurs été obtenu qu'au cinquième jour du traitement.

Nous n'avons malheureusement pas pu nous procurer d'observation de *céphalée*.

Au point de vue de l'*iritis*, nous ne pouvons rien dire de précis : l'observation XXV a en effet été prise rétrospectivement ; elle nous donne un succès très net au point de vue des douleurs périorbitaires qui accompagnaient l'inflammation oculaire, mais ne nous donne aucun renseignement sur l'influence que la cryogénine a pu exercer sur la marche de cette inflammation.

2° Passons maintenant aux INSUCCÈS.

Nous n'en trouvons pas la raison dans la marche de la maladie puisque l'évolution était très lente chez la malade de l'observation XXVI, tandis qu'elle était rapide dans un autre cas (obs. XXVII).

Peut-être y a-t-il des sujets réfractaires à l'action de ce médicament, mais ce n'est là qu'une hypothèse.

Nous trouvons l'une des causes, sinon la cause unique, de ces insuccès dans les lignes suivantes que

M. le professeur Carrière a eu la grande amabilité de nous écrire à ce propos : « Je dois à la vérité de dire que dans trois cas (sur cinq insuccès), l'autopsie révéla l'existence de névrites périphériques. La cryogénine me semble donc active sur les algies simples, inefficace sur les algies névritiques. »

3° Etudions maintenant le MODE D'ACTION de la cryogénine dans le rhumatisme tuberculeux. Demandons-nous quel temps lui est nécessaire pour agir ? Combien de temps se prolongent ses effets ? Et de quelle façon elle agit ?

a) *Rapidité.* — L'amélioration se produit au bout d'un temps un peu variable, semble-t-il, suivant les manifestations rhumatismales que l'on combat. Elle s'est fait sentir quelquefois dès les premières heures, et toujours en tous cas dans les quarante-huit heures qui suivent l'administration de la cryogénine, sauf dans les douleurs à caractères nettement névralgiques qui n'ont été calmées qu'au bout de quatre à cinq jours (obs. XXIII, XXIV).

Le plus grand facteur de cette variabilité paraît être la sensibilité différente de chaque individu à l'égard de ce médicament.

b) *Durée de l'action.* — Parmi les *rhumatismes articulaires*, les uns ont été guéris définitivement ; chez les autres, les poussées sont devenues beaucoup moins nombreuses.

Les *douleurs des ostéo-arthrites*, et les manifestations du *rumatisme abarticulaire* ont été guéries définitivement chez certains malades (obs. X, XXI, etc.); elles se sont reproduites chez d'autres après une

période assez longue (obs. XVII) ; chez les autres, enfin, elles ont réapparu trois ou quatre jours après la cessation de la cryogénine, c'est-à-dire aussitôt après sa complète élimination (obs. XIX, XXIV, etc.).

Il ne nous a d'ailleurs pas été possible d'apprécier les raisons de ces différences.

Mais, chose importante à constater, la cryogénine s'est toujours montrée efficace quand on l'a ordonnée à nouveau dans ces cas de rechutes.

c) *Mode d'action de la cryogénine.* — Nous croyons que l'on peut expliquer par un mécanisme unique l'action de la cryogénine dans les rhumatismes articulaire et abarticulaire tuberculeux.

Cela est possible si l'on admet la théorie suivante comme pathogénie des rhumatismes infectieux, et du rhumatisme tuberculeux dans le cas particulier : la toxine tuberculeuse en agissant sur les nerfs périphériques donne les algies ; quand elle porte ses effets sur les nerfs des articulations, elle détermine des troubles de la sensibilité, et des troubles trophiques tels que les épanchements articulaires.

Cette manière d'envisager le rhumatisme articulaire infectieux, n'est autre chose que la combinaison de l'ancienne théorie névrotrophique avec la théorie infectieuse actuellement adoptée. Elle est d'ailleurs analogue à la pathogénie du rhumatisme chronique déformant formulée par MM. Teissier et Roques (trophonévrose infectieuse due à l'imprégnation de la moëlle et de ses enveloppes par le cryptogame de la moisissure des murailles se produisant sur un terrain prédisposé). Elle est conforme enfin à l'idée du pro-

fesseur Poncet qui pense qu'il peut s'agir « d'une toxémie locale, ou encore de *lésions articulaires dépendant d'une infection bacillaire du système nerveux, central, périphérique* ».

Si l'on admet cette pathogénie, on comprend que la cryogénine, en agissant sur les nerfs, guérisse les troubles de la sensibilité et les troubles articulaires. Nous avons d'ailleurs vu qu'elle est impuissante contre la névrite; par conséquent, quand la toxine aura lésé trop profondément les nerfs, les troubles de la sensibilité et les troubles trophiques articulaires persisteront, malgré l'emploi de ce médicament.

Quelle est maintenant l'action de la cryogénine sur les nerfs? Agit-elle sur les nerfs ou sur les centres nerveux? Ce sont des questions que nous ne sommes pas en état de résoudre.

4° **DOSES.** — On ne peut pas déterminer de doses absolument précises, étant donnée la plus ou moins grande sensibilité des sujets à la cryogénine.

Le mieux paraît être de donner le premier jour une dose assez forte, de 0,75 cent, à 1 gr. 50, en trois prises. On continue pendant quelques jours avec des doses plus faibles, de 0,30 à 0,75 cent.

Il est inutile de prolonger pendant trop longtemps l'administration de ce médicament: il vaut mieux l'interrompre au bout de quelques jours pour en recommencer l'usage si les troubles venaient à se reproduire.

Il faut d'ailleurs bien se rappeler que, dans certains cas, principalement dans les névralgies, l'effet ne se produit qu'au bout de quatre à cinq jours. Il ne

faut donc pas se décourager; et l'on doit continuer l'administration de la cryogénine à une dose assez forte, de 0,60 cent. à 1 gr., et même 1 gr. 50 jusqu'à ce que l'on ait obtenu l'effet recherché. On diminue alors la dose jusqu'à 0,20 cent. que l'on continue pendant quelques jours.

Si les manifestations rhumatismales résistent malgré tout, on doit supposer qu'il s'agit de névrites.

Chez les enfants, on emploie des doses un peu moindres, de 0,20 à 0,60 cent.

On donne la cryogénine en cachets de 0,15 à 0,50 centigrammes.

On peut encore employer la pommade suivante en frictions :

Axonge.....	30 gr.
Cryogénine.....	5 gr.

CONCLUSIONS

Dans leur monographie sur le rhumatisme tuberculeux (Collection Critzmann, Paris, 1903) MM. Poncet et Mailland préconisent la cryogénine dans le rhumatisme tuberculeux, et disent en avoir retiré de bons effets.

Les observations que avons recueillies nous permettent de mettre en évidence l'action analgésique de la cryogénine dans la plupart des cas, en même temps que ses heureux effets sur la marche des lésions dans les formes aiguës, subaiguës.

D'après ce que avons vu, il nous est permis de dire que la cryogénine est jusqu'à un certain point au rhumatisme tuberculeux (articulaire et abarticulaire) ce que l'antipyrine et le salicylate de soude sont au rhumatisme franc. Sous son influence, les douleurs du pseudo-rhumatisme d'origine bacillaire se calment et les troubles fluxionnaires s'amendent.

Médicament inoffensif, d'administration simple, la cryogénine est le plus habituellement bien supportée, à part quelques cas exceptionnels où elle a produit des troubles d'ailleurs peu graves.

On l'administre à la dose de 0 gr. 50 par jour. Mais il vaut mieux débiter par des doses plus élevées, de 0 gr. 60 à 1 gr. 50, données pendant trois ou quatre jours, pour continuer par des doses plus faibles, de 0 gr. 20 à 0 gr. 40.

Vu :

Le Président de la Thèse,

PONCET.

Vu :

Le Doyen,

LORTET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 10 décembre 1904.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

G. COMPAYRÉ.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1° RHUMATISME TUBERCULEUX

- ANDRIEU. — Rhumatisme tuberculeux chez les enfants. Thèse de Lyon, 1903.
- BARBIER. — Rhumatisme tuberculeux chez l'enfant. *Bulletin médical*, 21 mars 1903.
- BÉRARD et MAILLAND. — Rhumatisme tuberculeux ou pseudo-rhumatisme infectieux d'origine bacillaire. *Gaz. hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 4 novembre 1900.
- BORREIL. — Rhumatisme tuberculeux abarticulaire. Entérocolite d'origine tuberculeuse. Thèse de Lyon, 1903.
- CARRIÈRE. — Contribution à l'étude des troubles nerveux périphériques qui surviennent dans le cours de la tuberculose pulmonaire, et de leur pathogénie. Thèse de Bordeaux, 1894.
- CARRIÈRE. — Les troubles nerveux périphériques chez les tuberculeux pulmonaires. *Nord médical*, 1^{er} mai 1899 et *Gaz. des hôp.*, 21 septembre 1901.
- CATHALA. — La céphalée tuberculeuse. (Thèse en cours d'impression.)
- CELLERIER. — De la tuberculose dans l'étiologie de la sciatique. Thèse de Lyon, 1904.
- EGMANN. — Rhumatisme articulaire aigu tuberculeux. Thèse de Lyon, 1901.
- FONSAGRIVES. — L'iritis tuberculeuse. Thèse de Lyon, 1904.
- MAILLAND. — Rhumatisme tuberculeux. *Presse médicale*, 14 septembre 1901.

MERSON. — Du rhumatisme tuberculeux observé récemment dans les Sanatoria de Leysin. Thèse de Lyon, 1903.

MONTET. — Rhumatisme tuberculeux ankylosant. Spondylose rhizomélique d'origine tuberculeuse. Thèse de Lyon, 1904.

OETTINGER. — Traité de médecine : Charcot, Bouchard, Brissaud. Article rhumatisme articulaire aigu.

PITRES et VAILLARD. — Des névrites chez les tuberculeux. *Recue de méd.*, 1886, page 193.

PONCET (A.). — De la polyarthrite tuberculeuse déformante, ou pseudo-rhumatisme chronique tuberculeux. Congrès français de chirurgie, 1897.

PONCET (A.). — Rhumatisme tuberculeux ou pseudo-rhumatisme d'origine bacillaire. Acad. de méd., 23 juillet et 22 octobre 1901.

PONCET (A.). — Rhumatisme tuberculeux abarticulaire. Localisations viscérales et autres du rhumatisme tuberculeux, Acad. de méd., 13 juillet 1902.

PONCET (A.). — Rhumatisme tuberculeux. Polyarthrites et synovites tendineuses aiguës d'origine bacillaire. *Gaz. des hôp.*, 29 janvier 1903.

PONCET (A.). — Rhumatisme tuberculeux ankylosant. Acad. de méd., 18 octobre 1904.

PONCET (A.). — Présentation de tuberculeux rhumatisants à la Société nationale de médecine de Lyon, 1902, 1903, 1904.

PONCET (A.) et MAILLAND. — Rhumatisme tuberculeux. Monographie de la collection Critzmann. Paris, 1903.

TEISSIER et ROQUES. — Traité de médecine : Brouardel, Gilbert et Girode. Article rhumatisme chronique.

TRÉBENEAU. — Fréquence du rhumatisme tuberculeux dans les tuberculoses viscérales et locales. Thèse de Lyon, 1902.

VAISSADE. — De la névralgie faciale tuberculeuse. Thèse de Lyon, 1902.

VILLEDIEU. — Sciatique d'origine tuberculeuse. Thèse de Lyon, 1902.

WEILL. — Des troubles nerveux chez les tuberculeux. *Recue de médecine*, juin 1893.

2° CRYOGÉNINE

- AUDIBERT, COMBES et BOY-TEISSIER. — Effets funestes de la cryogénine dans quelques cas de tuberculose. *Marseille médical*, 1^{er} avril 1903.
- CARRIÈRE. — La cryogénine dans les fièvres. Acad. des sciences, 29 décembre 1902.
- CARRIÈRE. — Étude thérapeutique et expérimentale sur la métabenzamidosemicarbazide. *Revue de médecine*, 1903.
- COMBEMALE. — La cryogénine. *Écho méd. du Nord*, 15 mars 1903.
- COURAUD. — Contribution à l'étude de la cryogénine. La cryogénine dans l'urine. Son élimination. Thèse de Lyon, 1904.
- DEMURGER. — De la cryogénine et ses emplois thérapeutiques. Thèse de Lyon, 1903.
- DUMAREST. — La cryogénine dans la fièvre des tuberculeux. *Lyon méd.*, 1902.
- LUMIÈRE (A.) et CHEVROTTIER (J.). — Sur les semi-carbazides et leurs propriétés pharmacodynamiques. Lyon, 1903.
- MASSEGUIN. — Contribution à l'étude clinique de la cryogénine. Thèse de Montpellier, mars 1903.
- PONCET (A.). — Action de la cryogénine dans le rhumatisme tuberculeux. Société nationale de médecine de Lyon, 1902, 1903, 1904.
- ROUSSEAU. — Étude thérapeutique sur la cryogénine. Thèse de Bordeaux, 1903.

